1900
Swiffet.

N° 6.

DE

L'OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le Novembre 1900

PAR

Théodore SUIFFET

PHARMACIEN DE 1re CLASSE

Interne des Hôpitaux de Montpellier (n° 1, Concours 1897)
Lauréat de l'École Supérieure de Pharmacie
Médailles d'argent (Concours 1897. Trav. prat. phys. 1898)
Médaille de bronze (Trav. prat. chim. 1897)
Mentions très honorable et honorable (Concours 1898 et 1899)
Lauréat de l'Université (Prix Jean Diacon 1900)

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL
Imprimeurs du Bulletin de Pharmacie du Sud-Est

1900

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (I. P. ✿), DIRECTEUR.	*Physique.*
L. COURCHET (I. P. ✿).....	*Hist. natur. des médicaments et Botanique.*
C. ASTRE (I. P. ✿).....	*Chimie générale.*
JADIN (A. ✿), chargé du cours....	*Pharmacie.*
FONZES-DIACON (A. ✿), ch. du c.	*Chimie analytique et Toxicologie.*

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. PLANCHON, agrégé.....	*Organograph. et mat. méd.*
JADIN, agrégé.....	*Pharmacie galénique.*
IMBERT, agrégé.....	*Chimie minérale.*
FONZES-DIACON, agrégé.....	*Analyse qualitative.*
BELUGOU, chargé de cours.....	*Minéralogie et Hydrolog.*
GAUCHER, chargé de cours.....	*Botanique cryptogamique.*

AGRÉGÉS

MM. PLANCHON (A. ✿).
JADIN (A. ✿).
IMBERT (A. ✿).
FONZES-DIACON (A. ✿).

Secrétaire : H. GOT (I. P. ✿).

NOTA.— L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A Monsieur le Professeur Agrégé JADIN

CHARGÉ DU COURS DE PHARMACIE

PHARMACIEN EN CHEF DES HÔPITAUX

A Monsieur le Professeur Agrégé HENRI IMBERT

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DES RECHERCHES CHIMIQUES

TH. SUIFFET

INTRODUCTION

Durant ces dernières années, le corps thyroïde a été l'objet d'études très approfondies. Pendant que certains auteurs cherchaient à déterminer sa constitution chimique et à en extraire un principe actif, d'autres établissaient sa valeur thérapeutique par des expériences nombreuses. Un point, cependant, semble avoir été négligé : c'est la pharmacologie de la glande. On a préconisé bien des modes d'administration de cet organe : poudres, pastilles, extraits, etc., mais on s'est peu préoccupé, en somme, de doser les principes actifs contenus dans ces diverses préparations. C'est pourquoi je me suis placé dans ce travail à un point de vue purement pharmaceutique.

Après un historique rapide des travaux et analyses opérés sur la glande, j'ai indiqué quelles sont les catégories d'animaux qui fourniront les produits les plus riches en principes considérés comme actifs, et j'ai essayé d'établir par mes dosages la valeur comparative des formes employées.

Qu'il me soit permis de remercier MM. les professeurs Jadin et Imbert des bons conseils qu'ils n'ont cessé de me prodiguer.

M. le professeur Jadin m'a inspiré ce sujet. Quelque faible que soit la valeur de ce travail, qu'il en accepte l'hommage comme l'expression de ma vive reconnaissance. Durant mes trois années d'internat dans les hôpitaux de Montpellier, j'ai apprécié l'aménité qu'il a apportée dans ses relations avec ses subordonnés. Il m'a toujours considéré autant comme un ami que comme un élève. Les heures charmantes et instructives que j'ai passées en sa compagnie resteront comme un des souvenirs les plus agréables de ma vie d'étudiant.

M. le professeur Imbert a bien voulu me recevoir une année entière dans le laboratoire de recherches, et c'est sous sa haute direction que j'ai effectué la plupart de mes dosages. Il n'a pas cessé un seul instant de m'entourer de sa bienveillante sollicitude, et je ne pourrai jamais assez lui témoigner ma reconnaissance pour le dévouement qu'il m'a montré en maintes circonstances.

DE L'OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les brillants travaux de Brown-Sequard sur les injections de suc testiculaire ont amené naturellement l'introduction du corps thyroïde en thérapeutique. Déjà, à une époque antérieure, quelques observations intéressantes avaient été signalées. En 1840, notamment, Von Rapp, et en 1843, Maigren, admettaient que le corps thyroïde avait une action particulière sur la composition du sang.

D'après Reverdin (1882), l'extirpation de la glande thyroïde chez l'homme, déterminait les accidents caractéristiques du myxœdème, et suivant Schiff[1] les mêmes phénomènes se reproduisent pour les mêmes causes chez les animaux. Ces travaux ont été confirmés vers la même époque par Colzi, Horsley, Tizzoni, Ewald, Gley, et en 1887, au Congrès de chirurgie de Berlin, Reverdin pouvait établir définitivement

[1] Schiff; Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation du corps thyroïde (Revue médicale Suisse Romande 1884, pag. 65 et 425).

que le myxœdème et le crétinisme relèvent d'une altération du corps thyroïde.

Jusqu'à la communication de Brown-Sequard (1889), faite à la Société de biologie sur les résultats obtenus par l'injection de suc testiculaire, les expériences sur le corps thyroïde sont restées dans le domaine de la physiologie ; bien que, en 1884, Schiff, et en 1887, Pizenti, aient émis l'idée de l'activité du suc thyroïdien employé en injection. Brown-Sequard pensa alors que l'on pourrait combattre l'état morbide créé par l'insuffisance fonctionnelle des glandes à conduit sécréteur, en introduisant dans la circulation les sucs retirés de ces organes.

L'emploi en injections du suc testiculaire, qui eut un retentissement si grand, contenait en germe les données d'une médication nouvelle. Après quelques timides essais, de très nombreuses expériences furent tentées avec la plupart des glandes et le corps thyroïde donna lieu à des études d'une importance si capitale, que cette glande est considérée aujourd'hui comme l'un des agents thérapeutiques les plus actifs.

Les modes d'emploi de cet organe relèvent de trois méthodes différentes :

1° La greffe péritonéale, qui ne peut avoir qu'un intérêt scientifique. La première tentative de ce genre fut effectuée sur l'homme, par Bircher d'Aarau [1] en 1889. Ce dernier essaya de combattre les effets fâcheux dus à l'ablation du corps thyroïde chez un goîtreux en greffant dans le péritoine un morceau de glande enlevée à une femme depuis quelques minutes seulement. Ces expériences, répétées par Lannelon-

[1] Bulletin Soc Biologie, 8 mars 1890, pag. 135.

gue et Legroux en 1890[1], Bettencourt et Serrano, Merklen et Walther[2], n'ont jamais produit qu'une amélioration momentanée. Du reste, les difficultés que présente l'opération devaient conduire à la recherche d'une autre méthode ;

2° L'injection de sucs extraits des glandes si heureusement employée par Brown-Sequard pour le suc testiculaire, offrait un mode d'administration d'une plus grande simplicité. En juin 1891, Gley et Magnen [3] effectuèrent la première injection intraveineuse de suc thyroïdien. A peu près à la même époque, Murray et Fenwick [4] préconisèrent la voie hypodermique ;

3° L'introduction dans le tube digestif par la voie rectale et par la voie stomacale présente aussi de grandes facilités d'administration. C'est pourquoi, en 1891, Herzen préconisait les lavements de suc thyroïdien. Ce procédé a été abandonné par crainte que le séjour dans le rectum n'amenât la destruction des principes actifs, et l'ingestion de l'organe par la voie stomacale a été alors tentée. Howitz signale, en juillet 1892, les résultats heureux obtenus chez ses malades par l'absorption de corps thyroïdes légèrement cuits : et, en novembre 1892, Mackensie et Fox [5] administrent la glande en nature. La préparation de produits plus agréables au goût a fait alors entrer la médication thyroïdienne dans le domaine de la pharmacie.

Pendant que s'effectuaient ces recherches sur les effets de la glande thyroïde, les chimistes les plus éminents ne

[1] Congrès pour l'avancement des Sciences. Limoges, pag. 683.

[2] Société médic. des hôpitaux, Novembre 1890.

[3] Archives de Physiologie 1892, pag. 793.

[4] British med. journal, 10 Octobre 1891, pag. 796.

[5] British med. Journal, 29 Octobre 1892, pag. 940.

négligeaient pas de tenter l'extraction du principe actif du corps,et, bien que la question ne puisse être encore considérée comme entièrement élucidée, il convient d'exposer les principaux travaux effectués jusqu'ici.

La première analyse chimique du corps thyroïde a été faite par Oidtmann en 1858. Successivement, Frerichs. Stoedeler et Gorup-Besanez tentèrent quelques essais dans cette voie. En 1895 seulement, on s'est préoccupé réellement d'isoler les principes actifs.

D'après Notkin [1], le corps thyroïde renfermerait deux albuminoïdes différents : Le *thyréoprotéide* et la *thyréoïdine*. Le premier est en lamelles transparentes à l'état sec Sa solution aqueuse traitée par une solution concentrée de perchlorure de fer donne un précipité gélatineux. Le tannin produit une masse floconneuse ou gélatineuse suivant la concentration de la solution. En présence d'alcool, il se forme un précipité qui ne tarde pas à devenir très difficilement soluble dans l'eau. Le thyréoprotéide est toxique à la dose de deux grammes par kilogramme d'animal ; il agirait sur le système nerveux central.

Le second des principes albuminoïdes de cette glande, la thyréoïdine, est la combinaison de deux corps dont l'un possède les propriétés des globulines et l'autre est de la nature des enzymes. La thyréoïdine est une poudre jaune pâle, très toxique. Son action fermentaire vis-à-vis du thyréoprotéide déterminerait la décomposition et la perte de toxicité de ce dernier.

Si la fonction du corps thyroïde vient à disparaître par

[1] Notkin ; Ein Eiweisskörper aus der Schilddrüse. Pharm. z. f. Russland XXXIV, pag. 357, 1895.

ablation de l'organe, le thyréoprotéide formé dans les échanges organiques s'accumulera dans l'organisme et produira une intoxication aiguë. Dès lors, la thyréoïdine administrée à l'intérieur et qui résiste au suc gastrique pourra, par son passage dans l'organisme, déterminer la destruction du thyréoprotéide qui s'est accumulé. Telle serait la théorie de Notkin.

Suivant Frankel[1], le principe actif de la glande thyroïde serait un corps de nature guanidique, de formule $C^6H^{11}Az^3O^5$, que l'on peut obtenir de la façon suivante: des quantités notables de corps convenablement divisé sont successivement traitées par de l'eau froide, de l'eau chaude et de l'eau bouillante. Les liquides obtenus portés à la température d'ébullition sont additionnés goutte à goutte d'acide acétique. Toutes les albumines et nucléo-albumines sont ainsi précipitées. Elles ne paraissent pas jouir de propriétés actives. Le liquide filtré seul aurait une action thérapeutique. Ce filtratum est alors additionné d'acétate de plomb et filtré. L'excès de plomb est précipité par l'hydrogène sulfuré, et le liquide évaporé en consistance sirupeuse est repris par l'alcool et additionné d'acétone. Il se précipite une matière qui, d'après l'auteur, est l'acétate du principe actif cherché, principe qu'il a désigné du nom de *thyréo-antitoxine*.

Mais d'après Baumann[2], on peut retirer de la glande thyroïde un corps qu'il a appelé *thyroïodine* ou *iodothyrine*, de nature protéique dont le nom rappelle la présence de

[1] Frankel ; Ueber die wirksamen stoffe der Schilddruse (Pharm. Centralhalle, 1895, pag. 730).

[2] Baumann ; Ueber das normale Workommen von Iod in Thierkorper (Zeit. f. phys. Chemie XXI, pag. 319, 1895.

l'iode. Pour le préparer, les glandes sont traitées à maintes reprises par de l'eau bouillante contenant 10 % d'acide sulfurique; la liqueur filtrée laisse déposer par refroidissement un précipité floconneux brun renfermant la substance iodée. Ce précipité desséché est épuisé par l'alcool à 90° bouillant qui dissout l'iodothyrine. Un traitement à l'éther du résidu de l'évaporation de la solution alcoolique permet d'éliminer les matières grasses. Après quoi, on dissout dans la soude à 1 %. De la solution sodique neutralisée par un excès d'acide sulfurique, l'iodothyrine se précipite en flocons bruns solubles dans l'alcool et les alcalis.

Roos [1] a indiqué une autre méthode d'extraction de l'iodothyrine. Il conseille de mettre en digestion les glandes finement hachées avec du suc gastrique artificiel : l'iodothyrine reste en suspension. On la purifie ensuite par le procédé indiqué plus haut. Le rendement serait ainsi plus considérable.

Ce corps ne se trouverait à l'état libre qu'en très petite quantité dans la glande, la majeure partie constituant de l'iodothyroalbumine et de l'iodothyroglobuline (Baumann). Toutefois, cette assertion a été combattue en 1898 par Tambach. Cependant, d'après Oswald [2] (1899), le principe actif de la glande thyroïde serait bien une globuline iodée. Pour l'extraire, la glande est traitée par l'eau salée jusqu'à épuisement complet. La solution ainsi obtenue est additionnée petit à petit d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque; il se produit un précipité dont la formation s'arrête lors-

[1] Baumann et Roos ; Darstellung des Thyroiodins (Zeitschrift f. physiol. chem. XXI, pag. 481, 1896).

[2] Oswald; Die Eiweisskorper der Schilddruse (z. f. phys. chemie XXVII, pag. 14, 1899).

qu'on a ajouté 4 vol., 4 de solution de sulfate d'ammoniaque pour 10 volumes du liquide d'épuisement. Une précipitation nouvelle a lieu lorsque les deux solutions sont dans les proportions de 7 volumes de solution de sulfate d'ammoniaque, pour 10 volumes du mélange.

A ce moment, tous les albuminoïdes ont été précipités et chacune des parties présente des propriétés particulières.

La première contient 1gr,66 % d'Iode et pas de Phosphore; elle a tous les caractères d'une globuline, aussi Oswald l'a-t-il dénommée : *thyréoglobuline*; la seconde ne contient pas d'iode, mais 0gr,16 % de Phosphore, offre les caractères d'une nucléine, raison pour laquelle Oswald l'appelle : *nucléoprotéide*. C'est le premier de ces deux corps qui, d'après l'auteur, constitue le principe actif. L'une des propriétés les plus caractéristiques de la glande thyroïde est d'augmenter l'azote urinaire. Or, tous les chiens à qui Oswald a fait absorber de la thyréoglobuline présentaient le phénomène très net d'hyperazoturie, alors que la nucléoprotéide s'est toujours montrée sans action. Il faut donc en conclure que la thyréoglobuline présente une activité particulière sur l'élimination de l'azote par l'urine.

Cependant, Lépinois[1] a montré que la glande thyroïde contient, indépendamment des corps dont il vient d'être question, des substances oxydantes de la nature des ferments, et, d'après cet auteur, l'existence de ces corps n'est point à négliger.

On sait que l'on rencontre en effet chez les êtres vivants deux sortes de ferments : les uns ont la propriété d'absorber

[1] Lépinois ; Etude sur les principales préparations organothérapiques (Thèse, Paris 1899).

l'oxygène de l'air pour le céder ensuite aux corps de l'organisme susceptibles d'oxydation : ce sont les *oxydases* dont le rôle a si bien été mis en évidence par Bertrand. Les autres décomposent l'eau oxygénée, et, s'ils se trouvent en présence de corps capables de s'oxyder, ils le feront aux dépens de l'oxygène ainsi mis en liberté ; ce sont les *anaéroxydases*.

La glande thyroïde ne renferme pas d'oxydases. Lépinois a montré que son macéré ne bleuit pas la teinture de Gaïac ; mais, en présence d'eau oxygénée, il communique à cette teinture une coloration bleue très nette.

A côté des diverses substances qui précèdent, A. Gautier[1] a montré en décembre dernier la présence de l'arsenic normal dans la glande thyroïde, dans les proportions de $0^{mgr},07$ p. 100. Par digestion des glandes dans du suc gastrique maintenu à 38°, il a pu isoler des nucléines contenant de l'arsenic, dans lesquelles cet élément paraît remplacer partiellement le Phosphore. Le rôle de ces arsénucléines serait aussi important que celui des combinaisons iodées.

Enfin, Baldi[2] a signalé également l'existence des traces de Brôme dans la glande thyroïde.

D'après ce qui précède, il faut donc considérer comme agents thérapeutiques de la glande thyroïde ou de ses préparations pharmaceutiques, au moins jusqu'à plus ample information :

1° Les dérivés iodés ;

2° Les principes albuminoïdes et, parmi eux, les nucléines et arsénucléines ;

3° Les anaéroxydases.

[1] A Gautier ; Sur l'existence de l'arsenic normal chez les animaux et sa localisation dans certains organes (acad. de médecine, décembre 1899).

[2] Baldi ; Archives italiennes de biologie (tom. XXIV, pag. 353).

Pour ces raisons, je me suis proposé dans ce travail de rechercher surtout les quantités de chacune de ces substances, qui se trouvent dans les diverses formes pharmaceutiques qui ont été préconisées ou que je préconiserai.

De cette façon, j'arriverai à établir en quelque sorte le pouvoir thérapeutique de chacune d'elles. Afin d'atteindre ce but, j'ai déterminé la teneur en iode de la glande thyroïde et de ses préparations pharmaceutiques; mais la variation de la richesse en iode de ces corps m'a conduit tout particulièrement à l'étude du corps thyroïde des moutons de « près salés » qui, jusqu'à présent au moins, présentent la plus grande teneur en iode, au point que, si mes expériences étaient confirmées par des essais plus nombreux, on pourrait considérer cette teneur en quelque sorte comme un maximum.

D'autre part, la richesse en nucléines et arsénucléines a été déterminée pour les premières par le dosage du phosphore, pour les secondes par la constatation de l'absence ou de la présence de l'arsenic.

J'ai déterminé la quantité totale des principes albuminoïdes soit par le dosage de l'azote dans les préparations et la glande elle-même, soit par précipitation directe.

Je me suis de même assuré de la présence ou l'absence des anaéroxydases par la réaction avec la teinture de Gaïac en présence d'eau oxygénée.

CHAPITRE II

ANALYSE DU CORPS THYROÏDE

I. — Dosage de l'Iode. — Variation de la teneur en Iode.

Les procédés de dosage de l'iode dans le corps thyroïde ou ses préparations pharmaceutiques sont tous basés sur la transformation de l'iode organique en iode minéral (iodure de potassium) par combustion de la matière avec du nitrate de potasse et de la potasse. Une fois cette transformation effectuée, l'évaluation de l'iode se fait par mise en liberté du métalloïde et dissolution dans le chloroforme. On peut alors, comme l'ont fait Baumann et Roos [1], employer la méthode colorimétrique. J'ai préféré, pour ma part, me servir d'une solution d'hyposulfite de soude comme l'a fait Lépinois, mais en donnant la préférence, pour la mise en liberté de l'iode, à l'usage d'une solution sulfurique de bichromate de potasse.

Lorsqu'on se sert de nitrite de potasse ou d'acide sulfu-

[1] Baumann et Roos ; Ueber die Bestimmung des Iod in der Schiddruse (Zeit. f. physiol. Chem. XXI, pag. 489, 1896).

rique nitreux pour séparer l'iode, il arrive souvent que l'épuisement au chloroforme est long, surtout si le gaz nitreux a été introduit en quantité un peu considérable. Avec le bichromate de potasse, ainsi que l'ont montré MM. Imbert et Compan [1], un semblable inconvénient n'est jamais observé.

A cela près, la méthode que j'ai employée ne diffère pas sensiblement de celle indiquée par les autres auteurs. Quelques détails doivent cependant être donnés, qui permettent d'éviter les pertes pendant la destruction de la matière organique :

Dix grammes de corps thyroïde, coupés en menus fragments, sont placés dans une capsule en porcelaine et additionnés d'un peu d'eau contenant 3 gr. de nitrate de potasse, et 5 gr. de potasse caustique. On effectue l'opération avec les précautions habituelles, et on calcine en ayant soin de ne pas dépasser le rouge sombre pour éviter la volatilisation de l'iodure. Au besoin, pour activer la combustion de la matière organique, on peut ajouter de temps en temps du nitrate de potasse par très petites pincées. Quand les cendres sont blanches, elles sont épuisées par l'eau bouillante. Le liquide filtré, placé dans une ampoule à Brôme, rendu acide par l'acide sulfurique, est additionné d'une quantité suffisante d'une solution de bichromate de potasse et d'un peu de sulfure de carbone.

Après agitation, l'iode dissous dans le sulfure de carbone, colore celui-ci en violet plus ou moins foncé. On décante le dissolvant pour épuiser par de nouvelles quantités de sulfure de carbone jusqu'à ce que celui-ci se sépare incolore.

[1] Imbert et Compan ; Dosage volumétrique du carbone (Bulletin Société Chimique, tom. XXI, pag. 315).

La solution sulfo-carbonique d'iode, additionnée de 10 c. cub. d'une solution de bi-carbonate de soude à 5 0[0 pour la neutralisation de l'acide en excès, est alors traitée par une solution titrée de $S^2O^3Na^2, 5H^2O$, centinormale 2 gr. 48 par litre, jusqu'à décoloration. Vers la fin de l'opération, le sulfure de carbone a une couleur rose d'autant plus atténuée que la quantité d'iode restante est moins considérable. En général, la fin de la réaction peut être déterminée à une goutte près de solution d'hyposulfite de soude. Du volume d'hyposulfite employé on déduit la quantité d'iode, d'après l'équation :

$$2S^2O^3Na^2 + 2I = S^4O^6Na^2 + 2NaI$$

tétrathionate de sodium

J'ai toujours titré pondéralement la solution d'hyposulfite de soude, par précipitation au moyen du nitrate d'argent à chaud et pesé du sulfure d'argent formé d'après l'égalité :

$$S^2O^3Na^2 + 2AzO^3Ag + H^2O = Ag^2S + 2AzO^3Na + SO^4H^2$$

Ce procédé m'a constamment donné des résultats très comparables.

Teneur en Iode de la glande thyroïde

Les auteurs qui se sont occupés de la teneur en iode de la thyroïde ont trouvé des nombres essentiellement variables.

En Allemagne, Baumann et Roos[1] ont évalué à $0^{gr},026$, $0^{gr},036$ % de corps frais la quantité trouvée dans les glandes de Fribourg. Pour celles d'Eberfeld, les variations d'après les mêmes auteurs sont plus notables de $0^{gr},044$ % à $0^{gr},156$ %. Catillon a trouvé d'autre part, pour des glandes de moutons

[1] Baumann et Roos, Der. Iodgehalt der Schilddrusen von Menschen und. Thieren (Zeitschr. f. phys. Chem: XXII, pag. 1, 1896).

allemands 0gr,033 % et pour celles de moutons français 0gr,10 à 0gr,11 %. Des expériences de Lépinois il résulte que, dans d'autres glandes dont l'origine n'est pas spécifiée, ces quantités ont varié de 0gr,04 à 0gr,07 %.

Des variations analogues ont été constatées chez l'homme. A Fribourg, la quantité d'iode a été trouvée de 0gr,033 %, à Hambourg de 0gr,084 % et à Berlin de 0gr,09 %. Dernièrement, Charrin et Bourcet[1] ont déterminé la quantité d'iode des glandes thyroïdes de nouveau-nés depuis l'âge d'un jour jusqu'à trois mois. Ils ont montré que, le plus souvent, les fils de mères alcooliques, typhiques, paludéennes, pneumoniques et tuberculeuses, etc., d'une femme en pleine infection ou intoxication vers la fin de la grossesse, ne présentent pas d'iode dans la glande thyroïde.

Inversement, lorsqu'il n'existe aucune tare maternelle, lorsque le nouveau-né, d'ailleurs bien constitué, a succombé en quelques instants pendant l'accouchement par suite d'un accident du travail (hémorragie, asphyxie, etc.), on rencontre ordinairement dans la thyroïde des quantités dosables de ce principe spécifique.

Si l'on fait abstraction des états pathologiques signalés par ces derniers auteurs, causes de la diminution de la quantité d'iode de la glande thyroïde chez les nouveau-nés, on peut constater que, même chez les animaux adultes et sains, la variation de la teneur en iode est considérable.

C'est là une observation capitale au point de vue de l'activité des préparations pharmaceutiques. La cause de ces variations a été attribuée par les uns à l'âge de l'animal, par les autres à la race, à l'origine, au climat.

[1] Charrin et Bourcet ; Variations de l'iode du corps thyroïde des nouveau-nés sous diverses influences pathologiques (comptes rendus acad. des Sciences tom. CXXX, pag. 945, Avril 1900).

Des expériences de Baumann montrent cependant que la variation de la teneur en iode peut provenir également de la nourriture. Chez certains goîtreux soumis notamment à un traitement iodé interne ou externe, la proportion d'iode devient notablement supérieure à celle que l'on trouve chez les sujets normaux.

Il m'a paru dès lors important de rechercher quelle influence la nourriture du mouton pouvait avoir sur la quantité d'iode des glandes fraîches, afin de pouvoir donner quelques indications utiles sur le choix de ces glandes. Placé à Montpellier d'une façon tout à fait avantageuse, entre les étangs de Vic, de Mauguio et de Thau, pour me procurer des moutons nourris dans les pâturages salés de ces étangs, j'ai pu étudier tout particulièrement l'influence d'une nourriture iodée naturelle sur la glande thyroïde de mouton, et les résultats que je vais indiquer permettront précisément aux pharmaciens d'en faire un choix judicieux.

Comme on le verra dans les tableaux qui suivent, les glandes des animaux élevés dans les localités avoisinant les rivages de la mer ou des lacs salés, contiennent une quantité d'iode plus considérable que celles des moutons élevés en plein continent.

Les expériences ont successivement porté sur :

1° Des moutons africains [1] ayant paturé un certain temps dans les prairies de Montpellier ;

2° Des moutons africains élevés dans les pâturages des

[1] Je dois à ce propos exprimer ici toute ma reconnaissance à M. Pourquier, médecin vétérinaire, inspecteur des viandes, le savant directeur de l'Institut vaccinal, et à M. Marqués, contrôleur aux abattoirs de Montpellier, pour l'amabilité et la sûreté avec laquelle ils m'ont fourni tous les renseignements nécessaires sur la race et l'origine des animaux abattus.

bords de la Méditerranée, des lacs salés de Mauguio et des marais salants de Vic :

3° Des moutons élevés dans les pâturages précédents, mais nourris, avant d'être abattus, pendant un temps relativement long dans le voisinage immédiat de Montpellier.

Les quantités d'iode trouvées pour 100 grammes de glandes sont indiquées dans le tableau qui suit :

I. — MOUTONS ORDINAIRES

PROVENANCE	Quantité d'iode trouvée dans 100 gram. de glandes fraiches.
1. *Moutons français* élevés près de Montpellier	0gr,0738
2. *Moutons africains* nourris 4 ou 5 mois à Sommières	0,088
3. *Moutons français* élevés dans l'Ariège	0,0735
4. *Moutons français* élevés dans les Pyrénées, près de Lourdes	0,085
5. *Moutons français* élevés à Vic, puis nourris deux mois à Montpellier	0,0756

II. — MOUTONS DE « PRÉS SALÉS »

PROVENANCE	Quantité d'iode trouvée dans 100 gram. de glandes fraiches.
1. *Moutons français* élevés près des marais salants de Vic	0gr,121
2. *Moutons français* élevés sur les bords des étangs de Mauguio	0,135
3. *Moutons français* élevés dans les environs d'Aigues-Mortes	0,123
4. *Moutons africains* nourris 5 mois près Lansargues	0,140
5. *Moutons africains* nourris durant 3 mois dans les environs d'Aigues-Mortes	0,127

Ces nombres représentent la teneur en iode contenue en quelque sorte dans des échantillons moyens. J'ai, en effet, opéré le plus souvent sur 25 grammes de substance fraîche représentant sensiblement 8 glandes formées de 16 lobes. En pratique, il suffit d'opérer sur dix grammes.

Si l'on compare entre elles les quantités d'iode trouvées dans les glandes des moutons que j'ai désignés sous le nom de « moutons ordinaires », on voit qu'elles sont sensiblement constantes. Elles varient de $0^{gr},0735$ pour les moutons de l'Ariège à $0^{gr},088$ pour des moutons africains nourris durant quelques mois à Sommières.

D'autre part, pour tous les animaux élevés au voisinage des nappes salées, les proportions d'Iode, tout en restant sensiblement constantes entre elles, sont notablement supérieures. Elles varient de $0^{gr},121$ %, pour les moutons du pays nourris sur les bords des marais salants de Vic, à $0^{gr},140$ % pour les moutons africains nourris pendant cinq mois dans les pâturages de Lansargues.

Toute la quantité d'iode des glandes de cette dernière catégorie d'animaux (moutons de prés salés) se trouve-t-elle à l'état d'iode organique? L'expérience suivante semble répondre affirmativement : les organes ont été épuisés après une division convenable, soit par de l'alcool, soit par de l'eau bouillante.

En aucun cas, le résidu de l'évaporation alcoolique repris par l'eau, ou le liquide aqueux de provenance directe n'a livré au sulfure de carbone en présence de bichromate de potasse et d'acide sulfurique la moindre trace d'iode. C'est encore là un point à retenir, étant donnée l'importance que l'on attribue aux albuminoïdes iodées.

Les moutons des parages salés broutent de préférence

des Salicornia, des Salsola, des Atriplex (Salsolacées), plantes dans lesquelles Châtin (1850) a démontré l'existence de l'iode et auxquelles il convient probablement d'attribuer l'augmentation de la proportion de ce métalloïde dans la thyroïde.

Un autre facteur récemment mis en lumière par A. Gautier[1] dans son travail sur l'iode contenu dans l'air atmosphérique, peut aussi jouer un rôle important dans cette augmentation. L'air de la mer contient en effet douze fois plus d'iode que l'air de la ville. Ce métalloïde ferait partie constituante des Algues (Schizophytes) et des spores iodées d'origine marine. En aucun cas, l'iode n'existe libre ou à l'état de combinaison minérale, ainsi que l'a démontré le savant professeur. Quelle que soit, par suite, l'origine aérienne ou terrestre de l'iode, ce sont toujours des combinaisons organiques iodées qui s'introduisent soit par la voie respiratoire, soit par la voie stomacale, déterminant une augmentation sensible de l'iode thyroïdien.

Il résulte ainsi de ce qui précède que :

1° Une nourriture iodée, même naturellement (plantes à iode) augmente notablement les proportions de ce métalloïde dans la thyroïde.

2° Si l'on doit attribuer une importance thérapeutique considérable aux albuminoïdes iodées, les glandes de moutons de « prés salés », tout particulièrement celles du midi de la France dont j'ai fait l'étude, offrent des avantages incontestables pour la médication opothérapique thyroïdienne, soit par la constance, soit par l'élévation des proportions de ces iodalbumines.

[1] A. Gautier ; Recherche de l'iode dans l'air (Bulletin Société chimique, tom. XXI-XXII, 3e série n° 10).

3° Ces nombres de $0^{gr},121$ à $0^{gr},140$ °/₀ semblent être les quantités maxima que peut contenir la glande. Il est inadmissible en effet que ces moutons aient pâturé tous un temps tellement identique, que les quantités d'iode trouvées dans leurs glandes soient à ce point constantes. Mais c'est là un résultat qui pourra être confirmé par des expériences plus nombreuses, plus longuement suivies, et portant sur des animaux nourris au moyen de plantes iodées en des régions très diverses.

4° Cette dernière conclusion découle naturellement de la seconde ; c'est à ces glandes tout particulièrement que le pharmacien devra recourir pour la préparation de ces médicaments, glandes qu'il est relativement facile de se procurer, surtout dans notre région. Et d'ailleurs, ne conviendrait-il pas, pour ces préparations plus que pour aucun autre médicament, que le pharmacien ayant à sa disposition des procédés simples et rapides d'évaluation de l'iode, s'assurât chaque fois de la valeur thérapeutique des organes employés ? Peut-être faut-il même attribuer les quantités relativement faibles d'iodalbumines que j'ai trouvées dans certains produits spécialisés dont je ferai ultérieurement l'étude, au choix non éclairé des glandes mises en œuvre autant qu'au mode d'obtention des produits.

II. — Dosage du phosphore.

Ce dosage a été effectué par les méthodes habituelles en opérant toutefois sur les cendres de 10 gram. de corps thyroïde frais brûlé en présence de nitrate de potasse et de potasse. Ces cendres sont reprises par l'acide chlorhydrique

et le liquide évaporé à siccité, puis légèrement calciné à 180° pour insolubiliser la silice provenant soit des cendres de la glande qui a été pulpée avec du verre pilé pour assurer sa division plus exacte, soit de l'attaque de la capsule par le nitrate de potasse et la potasse. Le résidu est repris par l'acide nitrique étendu. L'acide phosphorique est ensuite précipité à l'état de phospho-molybdate d'ammoniaque que l'on dissout ensuite dans l'ammoniaque et que l'on précipite à l'état de phosphate ammoniaco magnésien pour le transformer avec les précautions habituelles en pyrophosphate de magnésie.

Les résultats sont représentés en P^2O^5 % dans le tableau qui suit :

PROVENANCE DES MOUTONS	Quantité de P^2O^5 trouvée dans 100 gram. de glandes fraîches.
1. *Moutons français* des Pyrénées.....	$0^{gr},40$ %
2. *Moutons africains*.....	0,46 %
3. *Moutons de « prés salés »*.....	0,43 %

Ainsi qu'il est aisé de s'en rendre compte par l'inspection de ces nombres, la quantité de phosphore est assez constante, quelles que soient la race et la nourriture des animaux.

III. — Dosage de l'arsenic.

Pour doser l'arsenic des arsénucléines, je ne pouvais mieux faire que d'employer le procédé indiqué par le professeur A. Gautier. Je ne donnerai point ici les détails opéra-

toires qui ont été longuement publiés par l'auteur. Il me suffira d'indiquer que l'arsenic est dosé à l'état d'arsenic métalloïdique déposé dans le tube de l'appareil de Marsh. D'autre part, les quantités trouvées étant toujours excessivement faibles, le dosage s'effectue par comparaison avec une série d'anneaux d'arsenic déposés dans des tubes préalablement préparés et dont on connaît la teneur. Pour ma part, j'ai eu la bonne fortune d'effectuer ces opérations, au moment où M. Badel faisait, dans le laboratoire de recherches, une étude spéciale sur l'élimination du l'acide cacodylique et de pouvoir profiter, pour mes dosages, d'une série de tubes qu'il avait très consciencieusement préparés à cet effet.

A. Gautier a évalué à 0^{mgr}, 07 % l'arsenic trouvé dans la glande thyroïde. C'est aussi très sensiblement la proportion que j'ai trouvée dans plusieurs analyses, quelles que soient d'ailleurs l'origine et la nourriture de l'animal.

IV. — Dosage des matières albuminoïdes.

Il a été effectué en dosant l'azote par la méthode Kjeldhal sur 1 gramme de corps thyroïde détruit au moyen de 20 cc. d'acide sulfurique et d'un globule de mercure. Pour éliminer ce dernier après la destruction de la matière organique, on peut employer avec avantage le procédé de Maquenne et Roux [1], basé sur l'usage de l'hypophosphite de soude. Le

[1] Maquenne et Roux ; Bulletin de la Société chimique. 3e série, tom. XXI, pag. 312.

dosage se poursuit ensuite de la façon habituelle, et de la quantité d'azote trouvée, on déduit le poids des matières albuminoïdes, sachant qu'à 1gr6 d'azote correspondent dix grammes de matières albuminoïdes.

J'indiquerai plus loin un procédé direct de dosage de ces matières, que j'ai dû employer dans bien des cas et que j'ai pu comparer avantageusement avec la méthode par dosage de l'azote.

J'ai ainsi trouvé :

PROVENANCE DES MOUTONS	Matières albuminoïdes contenues dans 100 gr. de glandes fraîches
Moutons français de l'Ariège.....	23gr,62
Moutons africains.....	21 ,87
Moutons de « prés salés ».....	22 ,75

Dans ce cas encore, on n'observe pas de variations très considérables.

V. — Anaéroxydases.

Enfin, pour être aussi complet que possible, j'ai constaté qualitativement, à l'aide de l'eau oxygénée et de la teinture de Gaïac, la présence des anaéroxydases dans les divers échantillons de glande thyroïde que j'ai étudiés.

En réunissant dans le tableau suivant les quantités des diverses substances dosées, on constate parfaitement que seule, la quantité d'iode des diverses glandes, c'est-à-dire la quantité d'iodalbumines, est sujette à variations notables.

Pour toutes les autres substances, les proportions sont sensiblement constantes.

Analyse du corps thyroïde

PROVENANCE	MOUTONS FRANÇAIS	MOUTONS AFRICAINS	MOUTONS DE « PRÉS SALÉS »
Humidité..	70 %	69 %	71 %
Azote.....	3gr,78 %	3gr,50 %	3gr,64 %
Matières albuminoïdes totales	23gr,62 %	21gr,87 %	22gr,75 %
Iode.....	0gr,0735 à 0gr,088 %		0,121 à 0,140 %
Phosphore en P^2O^5	0gr,40 %	0gr,46 %	0gr,43 %
Arsenic..... .	Présent	Présent	Présent
Anaéroxydases ..	Présentes	Présentes	Présentes

CHAPITRE III

PHARMACOLOGIE

En me basant sur les résultats obtenus précédemment et tenant compte de la valeur thérapeutique que l'on attribue aux iodalbumines, je pense qu'il convient, pour toutes les préparations pharmaceutiques du corps thyroïde, de s'adresser de préférence à des glandes de moutons de « prés salés. » A défaut de ceux-ci, il conviendrait, dans tous les cas, pour avoir des préparations d'une activité aussi identique que possible, d'effectuer au moins un dosage de l'iode dans les glandes employées, glandes avec lesquelles on pourrait alors faire des préparations offrant une concentration constante en iodalbumines.

Ceci posé, les préparations pharmaceutiques que je vais étudier maintenant ont été faites en prenant toutes les précautions aseptiques indiquées par la plupart des auteurs.

J'ai examiné successivement des poudres, des tablettes, surtout de nombreux extraits et enfin un vin et un saccharure. En ce qui concerne ce dernier médicament, dont aucun mode de préparation n'avait été indiqué jusqu'ici, je suis

parvenu à le préparer en lui conservant, comme on le verra, toutes les propriétés des meilleurs extraits.

Les extraits surtout ont fait pour moi l'objet de recherches toutes spéciales qui me permettront d'établir en quelque sorte leur valeur relative.

I. — Poudres.

Le corps thyroïde a été présenté sous forme de poudres simples ou de poudres complexes. On prépare les premières, poudres simples, en coupant les glandes en menus morceaux qui sont ensuite desséchés sur des assiettes de verre à une température qui ne doit pas dépasser 40°. La dessiccation effectuée, on pulvérise les organes au mortier.

Dans la pharmacopée britannique, il est indiqué de débarrasser la poudre des matières grasses qu'elle contient toujours, par un lavage à l'éther de pétrole. La dessiccation effectuée à cette basse température est longue et l'altération de la substance s'en suit quelquefois. Pour obvier à cet inconvénient, on a proposé les poudres par intermède qui, en permettant une dessiccation plus prompte, assurent aussi une meilleure conservation. Vigier a proposé pour cela de mélanger la poudre avec du borax et du charbon. Yvon a préconisé l'acide borique. Ces corps n'étant pas, à proprement parler, inactifs sur l'économie, je pense qu'il est préférable de faire usage de sucre de lait employé depuis longtemps dans la formule des hôpitaux de Montpellier : l'organe, finement haché, est mêlé à deux fois son poids de lactose. Il se forme ainsi une pâte semi-fluide qu'on étend sur des plaques de verre et qu'on laisse dessécher à l'air libre. En

10 ou 12 heures, la dessiccation est complète et s'est effectuée sans altération de la matière. Le résidu finement pulvérisé constitue une poudre à odeur de peptone assez agréable qui peut servir à la confection de pastilles, tablettes, etc.

Il est incontestable que, dans un poids de ces préparations correspondant à un poids donné de glande, on retrouvera en Iode, Phosphore, Arsenic et Azote, les quantités qui se trouvaient dans la glande ; mais il convenait de savoir si les anaéroxydases ne subissaient pas une altération. Un essai effectué sur une poudre préparée en septembre 1899, c'est-à-dire depuis douze mois, a donné une coloration bleue intense avec l'eau oxygénée et la Teinture de Gaïac. La conservation de ce médicament semble donc parfaite ; et, par suite, on ne saurait trop recommander cette forme.

Quelques spécialités en vogue depuis un certain temps m'ont paru être effectuées avec la poudre de corps thyroïde. J'ai pensé qu'il serait intéressant d'évaluer au moins leur teneur en iode et d'y constater la présence ou l'absence des anaéroxydases.

Comme il ne saurait me venir à l'esprit de tirer de mon travail un éloge ou une critique pour telle préparation plutôt que pour telle autre, je me contenterai de les désigner par des chiffres :

Tablettes n° 1 : Chacune de ces tablettes correspond, d'après les prospectus, à 5 grains (0^{gr},30) de corps thyroïde frais. Elles contiennent, d'après mes recherches. 0^{gr},023 d'Iode $^{0}/_{0}$ de corps thyroïde employé. Elles ont une action marquée sur l'eau oxygénée et la Teinture de Gaïac.

Capsules n° 2 : Correspondent chacune à 0^{gr},10 de corps thyroïde sec et 0^{gr},40 de corps thyroïde frais. Elles contien-

nent 0gr,0665 d'iode °/₀ de corps thyroïde frais. Elles agissent sur l'eau oxygénée et la Teinture de Gaïac.

Tablettes n° 3 : Correspondent à 0gr,25 de corps thyroïde frais. Elles contiennent 0gr,0482 d'Iode °/₀ de corps thyroïde frais et bleuissent la Teinture de Gaïac en présence d'eau oxygénée.

Dragées n° 4 : Correspondent à 0gr,10 de glande desséchée et à 0gr,70 de glande fraîche. Elles contiennent 0gr,0360 d'Iode °/₀ de corps frais.

J'ai tenu à rapporter la quantité d'Iode à une même quantité de glande fraîche pour rendre les résultats comparables et montrer l'énorme variation que cette teneur peut subir.

Ainsi se trouve justifié, une fois de plus, ce que j'ai dit précédemment pour le choix des glandes servant de base aux préparations pharmaceutiques.

II. — Extraits

Bien qu'aucune formule officielle d'extrait n'existe dans la pharmacopée française, ce mode d'administration du corps thyroïde est très souvent employé. Pour ces préparations, plus que dans aucun autre cas, il convient d'établir la valeur thérapeutique par l'analyse. D'ailleurs, si la pharmacopée française n'a point encore admis de formule définitive, il n'en est pas de même de la pharmacopée britannique, qui fait mention d'un extrait. Nos efforts ont porté sur :

Les extraits aqueux simples ;
— — chloroformés ;
— — camphrés ;
— — naphtolés ;
— — salés ;

Les extraits glycérinés ;
— aqueux glycérinés ;
— hydro-alcooliques ;
— pepsiques.

Ce sont là les différentes formes employées par les divers auteurs[1].

J'ai toujours opéré sur une quantité d'extrait correspondant à 10 grammes de corps thyroïde pour les dosages d'iode et de phosphore, à 100 grammes pour la recherche de l'arsenic. Pour les matières albuminoïdes, le dosage a été effectué en évaluant l'azote par le procédé Kjeldhal ; mais une difficulté se présente pour les extraits glycérinés. Dans ce cas, il est difficile de faire le dosage de l'azote, à cause de la glycérine à détruire. Il faudrait ou prendre une quantité considérable d'extrait, pour pouvoir dégager une quantité suffisante d'ammoniaque, et, dans ce cas, la destruction de la matière organique devient très pénible ; ou prendre une quantité plus faible d'extrait, et alors l'ammoniaque produit n'est pas en proportion suffisante pour conduire un dosage convenablement. J'ai dû alors avoir recours à la précipitation directe des albuminoïdes ainsi que l'indique A. Gautier pour le plasma du sang, et établir que les deux procédés donnaient des résultats comparables en les appliquant simultanément à l'extrait aqueux : 100 c. cubes d'extrait sont étendus de 4 volumes d'alcool froid à 83° préalablement additionnés de deux ou trois gouttes d'acide acétique. On laisse déposer trois ou quatre heures ; puis, le tout est jeté sur un filtre sans plis, taré et mouillé à l'alcool. Le précipité est lavé d'abord avec de l'alcool chaud, puis avec un mélange d'al-

[1] F. Jadin ; Quelques notions sur les préparations opothérapiques. Bulletin de pharm. du Sud-Est, tom. III, pag. 593 et tom. IV, pag. 33 et 73.

cool et d'éther, et enfin avec de l'eau bouillante. Le filtre a retenu la majeure partie des substances albuminoïdes, mais une très petite quantité a été entraînée par l'alcool bouillant des lavages. On évapore ce dernier et le résidu en est ajouté au précipité. Il faut ensuite sécher à 110°, on pèse alors. Après calcination du filtre, une nouvelle pesée permet d'évaluer la quantité de matières minérales contenues dans le précipité et d'en déduire le poids des substances albuminoïdes totales séchées à 110°.

J'indiquerai bientôt, en m'occupant des extraits aqueux, qu'il y a une concordance suffisante entre le dosage par précipitation et le dosage par la méthode Kjeldhal.

Il faut ajouter que, pour pouvoir comparer la valeur thérapeutique des divers extraits à celle des glandes qui ont servi à leur préparation, j'ai dû me préoccuper de choisir des corps thyroïdes dont la teneur en iode était nettement déterminée. C'est pour cela que je me suis servi des glandes de moutons ordinaires, placés dans des conditions à peu près identiques pour leur nourriture, et ayant paturé dans des pacages non salés. Avant de confectionner les produits, j'ai effectué un dosage d'iode sur les divers lots de glandes qu'on m'a apportées. J'ai toujours obtenu des résultats très constants et ces différents dosages m'ont donné comme teneur en iode un chiffre moyen de $0,^{gr}0791\ ^{o}/_{o}$.

La constance relative des quantités des autres substances actives m'a permis de me dispenser de les doser directement sur les organes mis en préparation.

Toutefois, étant donnée la haute teneur en iode des glandes thyroïdes des moutons de « près salés » j'ai pensé qu'il convenait de voir quelle différence on trouverait entre un extrait aqueux de glande ordinaire à $0^{gr}.0791$ d'iode $^{o}/_{o}$ et un extrait aqueux de glande de « près salés ».

1° Extrait aqueux. — Le mode opératoire indiqué est en général le suivant : la glande coupée en morceaux est pulpée avec du verre pilé destiné à déchirer les tissus. On met alors à macérer avec de l'eau pendant 24 heures, dans les proportions de 2 parties d'eau pour une partie d'organe. On exprime à la presse et on obtient généralement un volume d'extrait égal au volume de liquide employé. Après filtration au papier, on enferme dans des flacons stérilisés : 2 c. cub. de liquide correspondent ainsi à 1 gr. d'organe. L'eau bouillie, l'eau chloroformée, l'eau camphrée, l'eau naphtolée, l'eau salée ont été successivement employées. Dans ce dernier cas, on fait usage d'une solution de NaCl à 5 ou 10 °/₀.

Les tableaux qui suivent donnent la quantité de chacun des éléments rapportée dans l'un à 100 c.cub. d'extrait, dans l'autre à 100 gr. de glandes fraîches employées.

Quantités des divers éléments rapportées à 100 centim. cub. d'extrait

NATURE DE L'EXTRAIT	IODE	PHOSPHORE (en P^2O^5)	MATIÈRES ALBUMINOÏDES	
			Précipitation directe	Dosage Kjeldhal
Extrait aqueux (avec glandes ordinaires) N° 1	0gr0178	0gr11	5gr,62	6gr,05
Extrait aqueux (avec glandes ordinaires) N° 2	0.02	0.10	»	»
Extrait salé (avec glandes ordinaires) N° 1	0.0215	0.095	5gr,37	»
Extrait salé (avec glandes ordinaires) N° 2	0.0205	0.105	»	»
Extrait aqueux (avec glandes de « prés salés ») ...	0.0317	»	»	»

Quantités des divers éléments rapportées à 100 gram. de glandes fraîches employées.

NATURE DE L'EXTRAIT		IODE	PHOSPHORE (en P^2O^5)	MATIÈRES ALBUMINOÏDES	
				Précipitation directe	Dosage Kjeldhal
Extrait aqueux (avec glandes ordinaires)	N° 1	0gr0356	0gr22	11gr,25	12gr,10
	N° 2	0.040	0.20	»	»
Extrait salé (avec glandes ordinaires)	N° 1	0.043	0.19	10gr,75	»
	N° 2	0.041	0.21	»	»
Extrait aqueux (avec glandes de « prés salés »)....		0.0635	»	»	»

Dans toutes ces préparations, j'ai constaté la présence de l'arsenic et des anaéroxydases.

L'inspection de ces nombres fait voir qu'il n'existe pas une bien grande différence entre l'extrait aqueux et l'extrait salé faits avec des glandes de même catégorie. La présence du chloroforme, naphtol, camphre, ne change pas sensiblement ces résultats. Il n'en est pas de même entre les extraits faits avec des glandes de « prés salés », c'est-à-dire riches en iode et ceux dont il vient d'être question. Dans l'un et l'autre cas, la moitié de la quantité d'iodalbumine contenue dans la glande passe en dissolution, mais, étant donnée la haute teneur en iode des glandes de « prés salés » (0gr,130 % pour les glandes employées à l'extrait cité), l'extrait lui-même est beaucoup plus riche. Pour les autres principes, il suffira d'indiquer que c'est aussi la moitié des éléments contenus dans la glande qui passent dans la préparation.

La concordance entre le dosage des albuminoïdes par le procédé Kjeldhal et par précipitation directe est suffisamment satisfaisante.

Je ne parle que pour mémoire des extraits faits par un procédé qui a été également indiqué et qui diffère du précédent par la suppression de la macération. Je n'ai trouvé, dans les extraits exécutés ainsi, que $0^{gr},0138$ d'iode °/₀ de corps employé.

2° Extraits glycérinés. — Deux formules ont été données : dans l'une, on fait usage de glycérine pure : dans l'autre, de glycérine et d'eau.

a) *Extraits glycérinés purs.* — Les organes sont mis à macérer pendant 24 heures avec de la glycérine à 28°, préalablement desséchée à 140° (une partie de glande pour trois parties de glycérine). On soumet à la presse et on filtre pour recueillir la quantité de liquide employé : 3 c. cub. d'extrait correspondant à 1 gr. d'organe. C'est la formule de Brown-Séquard.

b) *Extraits glycérinés salés.* — On préfère aujourd'hui remplacer la glycérine par un mélange de glycérine et d'eau salée. On met à macérer durant 24 heures 100 grammes d'organe avec 100 c. cub. de glycérine. On ajoute ensuite 50 c. cub. d'une solution de NaCl à 5 °/₀ ; la macération est poursuivie une heure encore et la suite de l'opération conduite comme précédemment : 1 c. cub. 1/2 de liquide correspond à 1 gramme d'organe.

c) *Extraits anglais.* — La pharmacopée anglaise donne, comme je l'ai indiqué, une formule d'extrait. Les glandes sont pistées dans un mortier, et pour chacune d'elles, com-

prenant deux lobes, on ajoute 2 c. cub. de glycérine à 30° et 2 c. cub. de solution aqueuse de phénol à 0gr,50 %. Le tout est délayé et abandonné 24 heures à la macération. Après filtration à travers un linge, on exprime et on ajoute une quantité suffisante de la solution de phénol pour avoir 6 c. cub. par glande mise en macération.

Je me suis assuré que chacune des glandes pesait sensiblement 3 grammes. Les résultats peuvent alors être représentés de la manière habituelle : 2 c. cubes correspondent à 1 gr. d'organe.

L'analyse de ces extraits a donné les nombres suivants, chacun d'eux se rapportant, bien entendu, à un extrait particulier.

Quantités des divers éléments rapportées à 100 cent. cub. d'extrait.

NATURE DE L'EXTRAIT	IODE	PHOSPHORE (en P^2O^5)	MATIÈRES ALBUMINOÏDES
Extrait glycériné pur n° 1.	0gr,01	0gr,05	2gr,14
— n° 2.	0 0072	0,048	2,60
— n° 3.	0,007	»	»
Extrait glycériné salé n° 1.	0,0346	0,101	5 95
— n° 2.	0 0326	0,112	6,81
— n° 3	0 030	»	»
— n° 4.	0,032	»	»
Extrait anglais n° 1.....	0,0212	0,107	5,79
— n° 2.....	0,0232	0,110	5,82
— n° 3.....	0,0196	»	»

Quantités des divers éléments rapportées à 100 grammes de glandes fraîches.

NATURE DE L'EXTRAIT	IODE	PHOSPHORE (en P^2O^5)	MATIÈRES ALBUMINOÏDES
Extrait glycériné pur n° 1.	0gr,03	0gr,150	6gr,42
— n° 2.	0,0218	0,145	7,80
— n° 3.	0,021	»	»
Extrait glycériné salé n° 1.	0,052	0,152	8.93
— n° 2.	0,049	0,168	10,22
— n° 3	0.045	»	»
— n° 4.	0,048	»	
Extrait anglais n° 1.....	0,0425	0,214	11,58
— n° 2....	0,0464	0,221	11,64
— n° 3.....	0,0392	»	»

Dans ces trois extraits glycérinés, j'ai pu obtenir un anneau d'arsenic très net, et une coloration bleue en présence de l'eau oxygénée et de la Teinture de Gaïac.

Si l'on examine une quantité de chacun de ces extraits représentant un même poids d'organe, il convient de considérer comme une mauvaise préparation l'extrait glycériné simple; à plus forte raison, si l'on compare les quantités des divers éléments par rapport à un même volume de liquide. Il n'y a pas de différences notables entre l'extrait hydro-glycériné et l'extrait anglais, ce qui était d'ailleurs à prévoir.

3° Extraits hydro-alcooliques.— On a publié, en Angleterre, une formule d'extrait hydro-alcoolique. Les glandes sont mises à macérer dans de l'alcool à 25 °/₀. Pour chaque

glande employée (du poids de 3 gram. comme je l'ai indiqué), on ajoute « 1/2 fluid ounce » de liquide c'est-à-dire 15 centim. cubes. Le produit final mesure « 6 fluid drachms ».

Voici les résultats fournis par l'analyse :

Extrait hydro-alcoolique

	IODE	PHOSPHORE EN P^2O^5	MATIÈRES ALBUMINOÏDES
Quantités pour 100 cc. d'extrait.	0gr,0115	0gr,064	1gr,88
Quantités pour 100 gr. glandes fraîches employées.....	0gr,0575	0gr,32	9gr,45

Dans cette préparation, j'ai constaté la présence de l'arsenic et des anaéroxydases.

La quantité d'iode rapportée à 100 gram. de corps thyroïde est ici plus considérable que dans les autres extraits ; mais il ne faut pas oublier que le volume du véhicule est aussi beaucoup plus élevé.

4° Extrait pepsique. — Denaeyer[1], au Congrès pharmaceutique international de Bruxelles (1897), et Maurange, à la Société de thérapeutique de Paris (1897), ont proposé presque simultanément une formule d'extrait pepsique, et il semblait en effet, à priori, que ce dût être là une méthode excellente.

Cependant, il existe sur la valeur thérapeutique de cette préparation de nombreuses contradictions. J'ai fait des extraits pepsiques d'après la méthode indiquée par Denaeyer :

[1] Denaeyer ; Les albumoses thérapeutiques (médecine moderne, pag. 615, 1897).

« On fait digérer pendant 6 heures à 40° l'organe pulpé dans un mélange ainsi préparé :

Organe	200 gram.
Eau	300 centim. cub.
HCl	0^{gr},90
Pepsine	3 gram.

» Quand la digestion est terminée, porter à l'ébullition, neutraliser par le carbonate de soude, filtrer et évaporer à sec dans le vide ».

D'après l'auteur, les produits ainsi obtenus contiennent les principes actifs des divers organes dont les propriétés thérapeutiques sont intégralement conservées. Comme les albumoses dominent dans ces produits, Denaeyer les désigne sous le nom d'*albumoses*. Ils correspondraient en poids au 1/10 des organes traités.

De son côté, Lépinois a constaté que les extraits pepsiques complètement solubles dans l'eau contenaient la presque totalité de l'iode qui se trouvait primitivement dans la glande. Pour ma part, j'ai à maintes reprises tenté de rechercher l'iode dans des extraits effectués par la méthode Denaeyer en me conformant aussi rigoureusement que possible aux indications précédentes. En aucun cas, je n'ai trouvé dans l'extrait des quantités notables d'Iode qui existait seulement à l'état de traces : 0^{gr},008 par 100 gram. de glandes employées. Si, d'une part, je suis en contradiction avec les auteurs précédents, je suis d'un autre côté en accord complet avec Baumann et A. Gautier.

D'après Baumann et Roos en effet, les combinaisons peu stables de thyroïodine avec une globuline et une albumine seraient détruites par la digestion gastrique artificielle et

l'iodothyrine insolubilisée. A. Gautier, de son côté, a fait digérer : « 100 gram. de glandes finement hachées mises en présence de 0gr,5 d'une pepsine très active et d'eau acidulée à 1,5 millièmes se sont très lentement digérés à 35°. Il est resté après 56 heures un résidu formé de fibrilles élastiques, de tissus kératiniques et d'un peu de graisse mélangé d'une matière pulvérulente gris de fer, *très iodée* ».

D'après Gautier, l'iode était très abondant dans ce produit pulvérulent insoluble ; il n'était donc passé qu'une très faible quantité dans la partie peptonisée ; ce qui est bien d'accord avec mes résultats. Toutefois, en reprenant la confection d'un extrait par la méthode Denaeyer, j'ai constaté, après une digestion de six heures à 40°, que le liquide filtré contient des quantités notables d'iodalbumines qui se précipitent au moment où l'on porte le liquide à l'ébullition. Ces iodalbumines n'ont donc pas été complètement digérées au bout de six heures. Il n'en reste pas moins qu'après ébullition, en me conformant à ce mode opératoire, la quantité d'iode persistant dans l'extrait est excessivement faible.

Il devient intéressant, surtout dans ce cas, de rechercher la présence des arsénucléines dans ce produit. Ici encore, mes expériences sont entièrement d'accord avec celles d'A. Gautier. Je n'ai jamais retrouvé l'arsenic dans les extraits pepsiques, et Gautier a montré qu'il était relativement très abondant dans la nucléine isolée du résidu de la digestion effectuée, comme il a été indiqué précédemment. Ainsi, 1gr,21 de cette nucléine prise à l'état sec, et répondant à 100 gram. de corps thyroïde frais, ont donné un bel anneau d'arsenic (A. Gautier).

Faut-il conclure de ces expériences qu'il y a eu erreur d'un côté? Je ne le crois pas, et je pense plutôt que ces différences de résultats tiennent à des dissemblances du

mode opératoire. Il était cependant très important d'appeler l'attention du pharmacien sur ces contradictions et de montrer une fois de plus combien l'analyse des produits opothérapiques est indispensable.

J'ai cru devoir réunir en un tableau les quantités des diverses substances contenues dans chacun de ces extraits en les rapportant d'une part à un même poids de glande fraîche, d'autre part à un même volume de véhicule :

Quantités des éléments rapportées à 100 gr. de glandes fraîches employées.

NATURE DE L'EXTRAIT	VÉHICULE CORRESPONDANT A 1 GR. D'ORGANE	IODE	Phosphore en P^2O^5	ARSENIC	MATIÈRES albuminoïdes	ANAÉROXYDASES
Corps thyroïde frais de non « prés salés».	»	0gr,0791	0gr,43	0mm,07	22gr,74	Présentes
Extr. aqueux.	2 cc.	0,0378	0,21	Présent	11 ,25	Présentes
Extrait salé.	2 cc.	0,042	0,20	Présent	10 ,75	Présentes
Extrait glycériné pur.	3 cc.	0,0243	0,147	Présent	7 ,11	Présentes
Extrait glycériné salé.	1 cc. 5	0,0485	0,16	Présent	9 ,57	Présentes
Extr. anglais.	2 cc.	0,0427	0,217	Présent	11 ,61	Présentes
Extrait hydro-alcoolique.	5 cc.	0,0575	0,32	Présent	9 ,40	Présentes
Extr. pepsique	»	Traces	»	Absent	»	»

Quantités des divers éléments rapportées à 100 c. cub. d'extrait

NATURE DE L'EXTRAIT	IODE	PHOSPHORE EN P^2O^5	MATIÈRES ALBUMINOÏDES
	gr	gr	gr
Extrait aqueux.....	0,0189	0,105	5,62
— salé.....	0,021	0,10	5.37
— glycériné pur.	0,008	0,049	2,37
— — salé.	0,0323	0,106	6,38
— anglais.....	0,0213	0,108	5,80
— hydro-alcoolique	0,0115	0,061	1,88

L'extrait hydro-alcoolique semble ainsi contenir les plus fortes proportions d'iode, ce qui tient évidemment au volume de véhicule employé, beaucoup plus considérable que dans les autres extraits.

L'extrait glycériné salé et l'extrait salé présentent ensuite la plus forte teneur en iode ; mais si l'on tient compte d'autre part que l'extrait salé est fait avec 2 parties de véhicule pour 1 partie d'organe, tandis que l'extrait glycériné salé se fait dans les proportions de 1 partie 1/2 de véhicule pour 1 partie d'organe, celui-ci est beaucoup plus riche en principes iodés. Il contient en effet, suivant le second tableau, 0gr,0323 d'iode pour 100 cent. cubes.

III. — Vins.

J'ai tenté de préparer un vin de corps thyroïde, soit par macération de la glande dans le liquide, soit par le mélange d'un des extraits avec le vin. J'ai toujours obtenu un produit qui, filtré, ne contenait que des traces d'iode. Cette forme me paraît donc à rejeter.

IV. — Saccharure.

Il n'en est pas de même de la préparation du saccharure que j'ai pu obtenir dans un état très convenable. Pour le préparer, je pars d'un extrait sucré :

La glande finement pulpée avec du verre pilé est mise à macérer durant 24 heures avec le double de son poids de sirop de sucre. On exprime à la presse ; on filtre et on obtient ainsi un liquide rouge sang, susceptible d'une bonne conservation et qui sert à la préparation. Toutefois, j'ai cru devoir y doser la plupart des principes :

Extrait sucré

	IODE	PHOSPHORE EN P^2O^5	MATIÈRES ALBUMINOÏDES
Quantités pour 100 cc. d'extrait.... n° 1	0gr,0224	0gr,10	5gr,72
Quantités pour 100 cc. d'extrait.... n° 2	0 ,027		
Quantités rapportées à 100 gram. de glandes fraîches. n° 1	0 ,0449	0 ,20	11 ,44
Quantités rapportées à 100 gram. de glandes fraîches. n° 2	0 ,054		

On retrouve encore dans ce liquide sensiblement la moitié de divers principes contenus dans le poids des glandes employées ; et on peut y constater la présence de l'arsenic et des anaéroxydases.

C'est avec cet extrait d'un titre connu que je forme le granulé, en prenant les proportions suivantes :

Extrait sucré	20 c. cubes.
Vanilline	0gr,10
Alcool 60°	5 c. cubes.
Sucre granulé	80 gr.

Le sucre est mis dans une bassine à fond rond placée sur un bain-marie. On y ajoute la moitié de l'extrait et on granule à 50°. Quand le sucre est à peu près sec, on ajoute la seconde partie et on continue à chauffer à 50° jusqu'à dessiccation complète.

En représentant les résultats comme on le fait habituellement, c'est-à-dire par rapport à la quantité de glande thyroïde employée, 10 grammes de granulé représentent 1 gramme de corps thyroïde, mais ces dix grammes de granulé ne contiennent en réalité que la moitié des divers principes contenus dans un gramme de glande et ne représentent effectivement que 0gr,50 de glande. Chaque cuillerée à café équivaut alors aux principes actifs de 0gr,25 de corps thyroïde frais.

La température à laquelle s'effectue la préparation permet de conserver les anaéroxydases, ainsi que l'expérience le prouve.

V. — Conservation.

On peut conserver la glande en nature ou ses préparations. L'altération de la glande elle-même est celle que subissent toutes les matières animales. Elle est due à des phéno-

mènes de fermentation et il convient pour la conserver, soit d'atteindre les ferments eux-mêmes au moyen d'antiseptiques, soit d'agir sur les conditions de milieu. Lépinois[1], en proposant la conservation des glandes dans une solution de formol à 1 %, vise la première méthode. Il indique d'introduire les glandes dans une solution formolée durant deux ou trois jours et de les retirer. La glande n'est plus susceptible de se putréfier, mais elle se dessèche rapidement, c'est là un inconvénient auquel on peut obvier, d'après l'auteur, en conservant ensuite les organes dans la glycérine. Lépinois a trouvé, dans les glandes ainsi immergées dans une solution de formol, une quantité d'iode, 0gr,064 % un peu inférieure à celle qu'il avait trouvée dans des glandes non immergées ; 0gr,085 %. Il attribue en grande partie cette différence à la variation de teneur en iode des glandes. Cependant, en répétant les expériences et au bout de deux jours d'immersion, j'ai trouvé, dans la solution de formol des quantités notables d'iode. Après un séjour de deux mois, le liquide avait enlevé 0gr,0438 % d'iode à des organes qui en contenaient préalablement 0gr,08 %. Ce procédé de conservation offre donc l'inconvénient de diminuer un peu la teneur en iode des glandes. Il a, du reste, été critiqué par plusieurs auteurs. Bardet a démontré, en effet, que les substances albuminoïdes formolées se peptonisent difficilement ; et Lepierre a prouvé, de son côté, que le formol détermine par hydratation une régression des peptones et albumoses vers les albuminoïdes primitifs. On ne peut donc trop fortement conseiller cette méthode.

[1] Lépinois ; Action du formol sur le corps thyroïde. Conservation des glandes fraîches (Société de Thérapeutique, 26 Octobre 1898).

Les poudres contenant des substances telles que le borax et l'acide borique sont sujettes à critique, à cause de l'action particulière des intermèdes. Les poudres simples, les poudres à lactose et les saccharures atteignant les conditions de milieu permettent également de conserver presque indéfiniment la glande thyroïde. De toutes ces préparations, celles qui se sont le mieux conservées sont la poudre au lactose et le saccharure.

Si les extraits offrent des avantages à certains points de vue, ils présentent d'autre part de grands inconvénients pour la conservation, et, quelles que soient les précautions d'asepsie et d'antisepsie que l'on puisse prendre, l'altération se produit le plus souvent au bout d'un mois. Les extraits glycérinés et les extraits salés semblent résister un peu plus longtemps. En somme, ces préparations doivent être extemporanées et administrées le plus tôt possible ou employées dans le plus bref délai pour la confection des autres formes.

CONCLUSIONS

Je résumerai ce qui précède en quelques lignes :

J'ai indiqué dans la première partie de ce travail une cause très importante : la nourriture, de la variation en iode de la glande thyroïde de mouton, et montré qu'il existe chez certains de ces animaux une richesse en iode que l'on peut considérer, jusqu'à plus ample information, presque comme un maximum; et que cette haute teneur est indépendante de la race et de la saison. On peut aussi se procurer facilement, en France tout au moins, des glandes relativement très riches en iode. Avec ces organes, on préparera des médicaments d'une activité plus considérable qu'avec les autres glandes.

Et, en ce qui concerne notamment les extraits, j'ai indiqué que la moitié des iodalbumines se dissolvait dans le véhicule, pour les proportions indiquées par les formules. Dans ces conditions, l'avantage reste encore aux extraits préparés avec les glandes de moutons « prés salés ».

Si la variation en iode des glandes peut être considérable,

d'autre part, la variation dans les diverses formes pharmaceutiques est plus considérable encore, et j'ai pu indiquer au cours de cette étude qu'il conviendrait d'unifier en quelque sorte la valeur thérapeutique de ces médicaments en déterminant exactement par des procédés de dosage relativement simples la teneur des organes qui en constituent la base. La comparaison des diverses formes pharmaceutiques m'a permis, d'autre part, d'établir la supériorité de la poudre lactosée sur les autres poudres.

J'ai proposé une nouvelle forme pharmaceutique, le saccharure, qui n'avait point été indiquée jusqu'ici. Elle contient tous les principes de la glande thyroïde que l'on considère comme actifs et se montre d'une bonne conservation.

Parmi les extraits, mes analyses permettront de faire un choix judicieux. L'extrait glycériné salé, pour les raisons qui ont été indiquées, présente sans conteste les plus grands avantages. Ces résultats m'ont conduit également pour les extraits pepsiques, à établir l'existence de contradictions assez importantes, puisque certains auteurs (Lépinois), retrouvent dans ces préparations la majeure partie de l'iode contenu dans les glandes, tandis que je suis d'accord avec A. Gautier, Baumann et Roos pour la constatation de l'absence de l'iode dans ces mêmes préparations. C'est probablement là une contradiction qui n'est qu'apparente, et qui tient aux conditions d'opération insuffisamment établies. Il n'en résulte pas moins de cette contradiction même une différence notable de l'activité des préparations et la nécessité de leur faire subir l'analyse.

BIBLIOGRAPHIE

Aufrecht. — Recherches récentes sur la glande thyroïde (Journ. Pharm. et Chim. Série VI, tom. 6, pag. 500, 1897, d'après Pharmaceutisch Zeitung XLII, pag. 67, 1897).

Abelous. — La physiologie des glandes à sécrétion interne (Revue générale des Sciences, 15 mai 1893, tom. II, pag. 273).

Baldi. — Présence du Brôme dans la glande thyroïde normale (J. Pharm. et Chim. Sér. VI, tom. X, 226, d'après archives italiennes de Biologie, tom. XXIV, pag 353, 1899).

Baumann. — Ueber das normale Workommen vor Iod in Thierkörper (Zeits. f. phys. Chemie XXI, pag. 319. 1895).

Baumann et Roos. — Der Iodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Thieren (Zeitschr. f. phys. Chem. XXII, pag. 1, 1896).

— Ueber die Bestimmung des Iods in der Schilddrüse (Zeitsc. f. phys. Chem. XXI, pag. 489, 1896).

— Ueber den Iodgehalt der Hammelschilddrüsen (Zeitschr. f. phys. Chem., tom. XXI, pag. 491, 1896).

— Darstellung des Thyroïodins (Zeitschr. f. physiol. Chem., tom. XXI, pag. 481, 1896).

Bourcet. — Sur l'absorption de l'Iode par les végétaux (Bulletin

— Société chimique, tom. XXIII, janvier 1900).

Charrin et Bourcet. — Variations de l'iode du corps thyroïde des nouveau-nés sous diverses influences pathologiques. (Comptes-rendus Acad. des Sciences, tom. CXXX, pag. 945, 2 avril 1900).

Chassevant. — Sur la fonction thyroïdienne (Revue générale des Sciences, 15 octobre 1896).

Chantemesse et René Marie. — Sur la toxicité du liquide thyroïdien (Nouveaux Remèdes, 1894, pag. 105).

Denaeyer. — Les albumoses thérapeutiques (Médecine moderne, 1897. pag. 615).

Emminghaus. — Des effets de l'ingestion de corps thyroïde (Nouv. Rem, 1894, pag. 428).

Frank. — Rapports sur la médication thyroïdienne (Acad. de méd., décembre 1898).

Frankel. — Ueber die wirksamen stoffe der Schilddrüse (Pharm. Centralhalle, 1895, pag. 730).

A. Gautier. — Sur l'existence de l'arsenic normal chez les animaux et sa localisation dans certains organes (Acad. de médec., décembre 1899).

— Recherche de l'Iode dans l'air (Bulletin Société Chimique, tom. XXI-XXII, 3e série, n° 10).

Gley. — Recherches sur la fonction de la glande thyroïde (Archiv. de physiologie 1892, pag. 311).

Imbert et Compan. — Dosage volumétrique du Carbone (Bul. Soc. Chim., tom. XXI, pag. 315).

Jadin. — Quelques notions sur les préparations opothérapiques (Bull. Pharm. Sud-Est, tom. III, pag. 593 et tom. IV, pag. 33 et 73).

Lépinois. — Action du formol sur le corps thyroïde. Conservation des glandes fraîches (Société de Thérapeutique, 26 octobre 1898).

— Etude des principales préparations organothérapiques (Thèse Paris, 1899).

Langlois. — L'opothérapie dans la maladie d'Addison (Presse médicale, 1896, pag. 481).

Maquenne et Roux. — Modification du procédé Kjeldhal pour le dosage de l'Azote (Bul. Soç. Chim., 3e série, tom. XXI, pag. 312).

Merck. — Préparations opothérapiques (Annales 1895, pag. 116. 1896, pag. 107, 1898, pag. 107).

Mossé. — Etat actuel de l'opothérapie (Rapports sur le Congrès de médecine de Montpellier, 1898).

Murray. — Note on the treatment of the myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid of a sheep (British medic. Associat. Juillet 1891).

Notkin. — Ein Eiweisskörper aus der Schilddrüse (Pharm. z. f. Russland, tom. XXXIV, 1895, pag. 357).

Oswald. — Zeitschrift f. physiol. Chemie, tom. XXIII, 1897, pag. 265.

— Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde (Presse médic. 1899, pag. 939, d'après Münch med. Wochens., 1899, n° 33, pag. 1073).

— Die Eiweisskorper der Schilddrüse (Z. f. phys. Chemie, XXVII, pag. 14, 1899).

Roos. — Untersuchungen über die Schilddrüse (Z. f. phys. Chemie XXVIII, pag. 46, 1899).

Schiff. — Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation du corps thyroïde (Revue médicale Suisse romande, 1884, pag. 65 et 425).

Stoeltzner. — Animal extracts (Year book pharmacy, 1894, pag. 429).

Stanford. — Thyroglandin (Year book pharmacy, 1898, pag. 353).

Schmiedeberg. — Contribution à l'étude chimique du corps thyroïde de mouton (Journ. Pharm. et Chim., 15 juillet 1900).

Tarnuzzer. — Sur l'iode dans le corps thyroïde (Zeit. f. Biol. tom. XXXVI, pag. 549, d'après J. Pharm. et Chim., S. VI, tom. VIII, pag. 555).

Vassale. — Riv. sperimentale di freniatria et di med. legale tom. XVI, 1890, pag. 439.

Vigier. — Des préparations de corps thyroïde (Société de thérapeutique, 11 décembre 1895).

White et Mackensie. — Note on the thyroïd extract (Year book of pharmacy, 1893, pag. 188).

— Thyroïd extract : its preparation for the treatment of myxœdema (Year book of pharmacy, pag. 187. 1893).

White. — The pharmacy of the thyroïd gland (Year book of pharmacy, 1893, pag. 386).

Wormser. — Experimentelle Beitrage zur Schilddrüsenfrage (Pflügers Archiv. LXVII, 505, 40, d'après Pharm. Z. f. Russland, XXXVI, pag. 611).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 26 octobre 1900
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Comité de l'Université délégué
Ferdinand CASTETS

Vu :
Montpellier, le 26 octobre 1900
Le Directeur,
G. MASSOL.